

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Alexandre KEISER

Né le 31 Juillet 1912, à Leipzig

SUR UN NOUVEAU CAS
de Fièvre boutonneuse Méditerranéenne
observé à Paris

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Alexandre KEISER

Né le 31 Juillet 1912, à Leipzig

SUR UN NOUVEAU CAS
de Fièvre boutonneuse Méditerranéenne
observé à Paris

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Clinique gynécologique	ROUVIERE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Léon BINET.
Clinique thérapeutique médicale	STROHL.
Clinique oto-rhino-laryngologique	OLONOVSKI.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Robrt DEBRE.
Clinique propédeutique	BRUMPT.
Clinique de la Tuberculose	BAUDOUIN.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	ABRAMI.
Clinique de cardiologie	MONDOR.
Clinique de neuro-chirurgie	LEROUX.
Assistance médico-sociale	CHAMPY.
Professeurs sans chaire	TIFFENEAU.
»	HARVIER.
»	TANON.
»	BALTHAZARD.
»	LAIGNEL-LAVASTINE.
»	FISSINGER.
»	CHIRAY
Hygiène et médecine préventive	LOEPER.
Médecine légale	CARNOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CLERC.
Pathologie expérimentale et comparée	Marcel LABBE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	LEREBoulLET.
Clinique médicale	NOBECOURT.
»	H. CLAUDE.
»	GUILLAIN.
»	GOUGEROT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEMIERRE.
Clinique des maladies des enfants	CUNEO.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	GOSSET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GREGOIRE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	LENORMANT.
Clinique des maladies infectieuses	TERRIEN.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL
Clinique ophtalmologique	MOCQUOT.
Clinique urologique	OMBREDANNE.
Clinique d'accouchements	RATHERY.
»	LEMAITRE.
Anatomie	Pierre DUVAL.
Physiologie	Maurice VILLARET.
Physique médicale	TROISIER
Chimie médicale	MATHIEU.
Bactériologie	LAUBRY.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	clovis VINCENT.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	HAZARD
Pathologie chirurgicale	HOVELACQUE.
Anatomie pathologique	MULON.
Histologie	OLIVIER.
Pharmacologie et matière médicale	SANNIE
Thérapeutique	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ANELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) . .	Pathologie médicale.
Justin BESANÇON . . .	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie Médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
M ^r J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS . . .	Anat. pathologique.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	chirurgic. Pathol

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.

VAUDESCAL	Pathologie chirurgic.
NEVEU-LEMAIRE	Obstétrique.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale
LE LORIER	Obstétrique.
LARDENNOIS	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
BONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY- RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	} Clinique obstétricale.
ECALLE	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SOEUR

A MON MAITRE M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a fait le grand honneur d'en
accepter la présidence.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

STAGES :

M. LE PROFESSEUR SERGENT

M. LE PROFESSEUR OMBREDANNE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA

EXTERNAT :

M. LE DOCTEUR M. BOPPE

M. LE DOCTEUR M. GUIMBELLOT

M. LE PROFESSEUR J. TROISIER

M. LE DOCTEUR A. TOURAINE

M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

M. LE DOCTEUR J. RAVINA

A M. LE DOCTEUR A. LAPORTE
Médecin des Hôpitaux de Paris

A MON AMI LE DOCTEUR LÉON HOLODENKO

A MES AMIS ET COLLÈGUES

INTRODUCTION

Dans leur livre « Les Maladies Méditerranéennes », Violle et Piéri résument ainsi une pensée de Charles Nicolle :

« Il est reconnu que si des affections qui sévissent autrefois en certains points du globe en ont disparu, d'autres jusqu'à présent inconnues dans ces régions y sont apparues et s'y sont développées sans entrave, s'étant adaptées peu à peu à des conditions biologiques et climatiques antérieurement incompatibles avec leur vie.

« D'autre part, des saprophytes vulgaires ont pu devenir parasites et infectieux, les agents pathogènes ont pu s'adapter progressivement à un invertébré inaccoutumé, suceur ou piqueur et créer ainsi une variété nouvelle de maladie. »

Notre Maître, le Professeur A. Lemierre a bien voulu attirer notre attention sur la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne, affection qui confirme par plus d'un point l'opinion du grand savant de l'Ecole pasteurienne. Monsieur le Professeur Lemierre nous a ainsi inspiré le sujet de notre thèse, mais il nous a guidé plus loin encore. Nous lui devons les observations des deux cas de fièvre boutonneuse observés à Paris, que nous rapportons.

Nous voulons donc lui dire ici toute notre respectueuse gratitude à la fois de son enseignement, auquel nous devons le meilleur de notre formation médicale et de l'aide si précieuse qu'il nous a accordée pour ce travail.

Une courte revue historique montrera les grandes dates de l'étude de la Fièvre Boutonneuse. Les observations que nous rapporterons montrent deux cas de Fièvre Boutonneuse observés à Paris. Les deux présentent un tableau clinique des plus caractéristiques.

Nous donnerons ensuite la description clinique de l'affection, pour insister enfin dans un chapitre plus étendu sur les données étiologiques et expérimentales. Nous avons voulu attirer l'attention sur deux problèmes surtout : celui du réservoir du virus, connu par l'expérimentation seule et celui de l'extension géographique de la maladie.

La plupart des observations publiées en France rapportent des cas de Fièvre Boutonneuse contractée sur le littoral méditerranéen ou en Provence.

Il pouvait sembler que seule la rapidité des communications expliquait l'apparition de la Fièvre Boutonneuse à Lyon, à Bourges, à Brest, à Paris enfin.

Pourtant on a déjà signalé des cas autochtones à Lyon et à Arcachon.

En conséquence, la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne, maladie qui semblait tout d'abord localisée aux rives de la Méditerranée a été observée bien

loin de son littoral. Tous les cas parisiens que nous allons citer et les deux observations que nous rapportons en détail prouvent, que le médecin de la région parisienne peut être appelé à reconnaître une Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne.

La Méditerranée n'est-elle pas à une nuit seulement de Paris ?

Ne sommes-nous pas autorisés à supposer que le nombre des cas de Fièvre Boutonneuse observés à Paris ira en croissant ?

Une morsure de tique survenue sur le littoral méditerranéen quelques jours seulement avant la rentrée à Paris qu'elle ait ou non attiré l'attention du malade, suffit pour faire apparaître en plein Paris une Fièvre Boutonneuse typique.

On peut même imaginer que la tique puisse être apportée à Paris, malgré les difficultés climatiques ou autres et qu'elle inocule la maladie à Paris même.

Enfin, nous pouvons envisager — nous restons là évidemment dans le domaine de l'hypothèse — l'apparition de cas autochtones de Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne à Paris, soit par une adaptation de l'acarien transmetteur à des nouvelles conditions climatiques, soit par l'extension du réservoir du virus par la contamination des animaux de la région parisienne.

DÉFINITION ET HISTORIQUE

La Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne est une fièvre éruptive, non contagieuse, évoluant en une vingtaine de jours, se terminant en général par la guérison et conférant l'immunité.

Transmise à l'homme par la piqure d'un acarien — *Rhipicephalus sanguineus* — qui inocule le germe pathogène — *Rickettsia Conori* — cette maladie est connue depuis une trentaine d'années.

Dans le cadre nosologique elle trouve sa place parmi les Rickettsioses comme d'ailleurs cette autre fièvre méditerranéenne qu'est le typhus murin.

Ces deux maladies présentent de nombreux caractères généraux communs, nous y reviendrons à propos du diagnostic.

Historique. — L'historique de l'affection nous montre comment on a pu étudier presque complètement cette maladie en relativement peu de temps.

Nous ne donnerons ici que les dates principales des étapes de cette étude pour revenir plus longuement au chapitre de l'étiologie sur l'expérimentation réalisée par des auteurs français et étrangers.

La première observation de Fièvre Boutonneuse est celle de Conr et Bruch (12 octobre 1910) complétée par celle de Conr et Hayat (14 décembre

1910). Publiant à la Société de Pathologie exotique sept cas d'une fièvre éruptive observée en Tunisie, Conor et Bruch écrivaient : « nos observations n'offrent point les caractères des fièvres éruptives ordinaires, de l'érythème noueux ou polymorphe, ni du typhus exanthématique, cette affection se rapproche des maladies éruptives du Bassin Méditerranéen comme la Dengue, la fièvre à phlébotome de Dalmatie, de Malte, et des Indes, ainsi que la fièvre tachetée des Montagnes Rocheuses. Nous proposons pour elle le nom de : Fièvre Boutonneuse de Tunisie ».

C'est cependant seulement après la guerre de 1914-1918 que l'étude détaillée de cette maladie a été entreprise et surtout par l'Ecole Marseillaise.

Elle a été décrite successivement sous les noms de :

Fièvre exanthématique d'été,
Fièvre exanthématique infectieuse épidémique,
Infection typhoïde à exanthème,
Fièvre escarro-nodulaire,
Fièvre arthro-myalgique.

On la désigne actuellement par deux noms :

Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne (F.B.M.)
ou encore : Fièvre exanthématique du Littoral Méditerranéen.

En 1925, D. Olmer donne la première grande revue générale sur ses travaux personnels et ceux de ses collaborateurs.

Donnant la description clinique de la maladie, observée à Marseille et sur le Littoral, Olmer lui donne le nom de Fièvre exanthématique du Littoral Méditerranéen.

Le 18 novembre 1925, Piéri et Brugeas signalent un cas typique de F.B.M. et notent que leur attention a été attirée par la présence d'une croûte noire siégeant à la cuisse et ayant précédé de quelques jours le début de la maladie.

C'est la première observation de la « tache noire », signe si important pour le diagnostic.

En 1928, Olmer, Legroux et Teissonnière observent l'agglutination au millième au Protus X 19 (réaction de Weil Félix) obtenue avec le sérum de malade convalescent de F.B.M.

En 1929, le numéro de janvier du « Journal Médical Français » est consacré à une importante mise au point de la question. D. et J. Olmer donnent un résumé des réactions expérimentales et des examens de laboratoire, Boinet et Piéri font l'étude clinique de la maladie, Godlewski signale son extension dans la région para-méditerranéenne et Jean Dunan décrit des manifestations particulières de l'affection dans la région méditerranéenne.

En 1930, Durand et Conseil obtiennent (mai 1930) une fièvre boutonneuse expérimentale en inoculant à l'homme des *Rhipicephalus* broyés. Dans

la même année, Audibert et Battaglini observent une Fièvre Boutonneuse à début conjonctival.

En 1931, Claude et Coste, faisant des recherches sur la pyrétothérapie réussissent à transmettre la maladie d'homme à homme. En 1931 également, D. et J. Olmer montrent que la maladie confère l'immunité et que le sang de malade protège des sujets sains contre l'inoculation.

Durand prouve en 1932, l'identité de la Fièvre Boutonneuse de Tunisie et de celle de Marseille. Mais l'année 1932 est marquée surtout par la découverte du germe pathogène. Caminopetros le découvre dans la vaginale de cobayes inoculés ; Brumpt l'isole, vers la même époque, des tissus de *Rhipicephalus*. Appelé *Rickettsia Blanci* par Caminopetros, *Rickettsia Conori* par Brumpt, c'est ce dernier nom qui désigne aujourd'hui le germe.

Dans la même année la question de la F.B. trouve une importante mise au point au Premier Congrès International d'Hygiène à Marseille du 20 au 25 septembre.

En 1933, le Professeur Lemierre observe le premier cas de Fièvre Boutonneuse à Paris. Il a été publié en janvier 1934 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

En 1935, Piéri et Mosinger étudient l'anatomie pathologique de la macule boutonneuse.

A la même époque, des publications à Lyon et

à Paris montrent l'apparition de plusieurs cas de F. B. loin de la Méditerranée.

En 1936, Augier et Durandy publient une étude des manifestations nerveuses de la Fièvre Boutonneuse.

Enfin, en 1938, Chiaverini dans sa thèse de Marseille donne un résumé des complications oculaires et Campan, dans sa thèse de Toulouse, fait une étude géographique très claire de la maladie.

Telles sont brièvement résumées, les étapes les plus marquantes de l'histoire de la F. B. Nous y reviendrons fréquemment au cours de ce travail.

Nous voulons rapporter ici deux cas de F.B. observés à Paris.

Nous devons les deux observations à l'amabilité de notre Maître, le Professeur Lemierre. La première, publiée en janvier 1934, est celle du premier cas de F.B. observé à Paris. Nous ne pouvions mieux faire que reproduire *in extenso* l'observation du Professeur Lemierre. Le deuxième cas est une observation inédite, rapportant une F.B. observée à Paris en septembre 1938.

Première Observation (1)

Le 5 juin 1933, je suis appelé par le Docteur Turner, auprès d'un homme, âgé de 42 ans, admis quarante-huit heures avant à l'Hôpital Américain de Paris pour une maladie fébrile avec exanthème.

Ce patient était de retour depuis quelques jours seulement, d'un séjour en Italie, à la campagne, dans les environs de Milan.

Au cours d'une des dernières nuits de sa villégiature, il avait été piqué à l'abdomen par deux tiques, venues de son chien, qui dormait à côté de lui sur son lit. Il avait immédiatement arraché ces deux tiques fixées sur sa peau, ce qui avait laissé deux petites plaies qui, les jours suivants, s'enflammèrent légèrement, se recouvrirent d'une croûte brune et provoquèrent une tuméfaction douloureuse des ganglions lymphatiques axillaires et inguinaux.

C'est à ce moment que cet homme quitta l'Italie pour rentrer directement à Paris.

Peu après son retour, le 31 mai 1933, douze jours après les piqûres de tiques, il fut pris brusquement de frissons, de malaises, de douleurs dans les articulations et dans les mollets et resta somnolent toute la journée.

Le lendemain, premier juin, il remarqua la présence d'une éruption sur les avant-bras et les mains.

(1) Al. Lemierre : Maladies Infectieuses. Leçons Cliniques professées à l'Hôpital Claude-Bernard.

Le jour suivant, l'éruption s'étendit à tout le corps, respectant seulement la face. La fatigue et les douleurs articulaires persistaient, il y avait de la céphalalgie. La température était à 39°.

C'est alors que le malade est entré le 3 juin à l'Hôpital Américain où je l'examine le 5 juin.

C'est un homme d'apparence robuste, au teint coloré. Son intelligence est absolument lucide et il répond avec précision à toutes les questions qui lui sont posées. Cependant sa lassitude est extrême.

Ses mouvements sont rendus difficiles par les douleurs qu'il éprouve dans les articulations des membres, qui pourtant ne sont ni rouges, ni tuméfiées et dans les muscles du mollet qui sont sensibles à la pression.

La température est à 39°, le pouls bat à 110 à la minute. Les conjonctives ne sont pas injectées. La langue est humide et légèrement saburrale. L'exanthème couvre le corps tout entier y compris la paume des mains et la plante des pieds. Il est très discret et très pâle à la face. Il est constitué par des macules de 3 à 7 mm. de diamètre, arrondies, à contours irréguliers, d'une coloration rouge violacé. Certains de ces éléments sont légèrement surélevés, notamment sur les poignets et le dos des mains. Quelques-uns sont presque purpuriques et ne s'effacent pas sous la pression d'une lame de verre. Quelques macules sont visibles sur le voile du palais. Il n'existe pas de prurit.

L'examen des téguments permet de découvrir

de plus la trace des piquûres de tiques sous la forme de cicatrices rougeâtres, légèrement saillantes, irrégulières, atteignant près d'un centimètre dans leur plus grand diamètre et siégeant l'une à droite, l'autre à gauche sur la face antéro-latérale de la partie supérieure de l'abdomen. On sent les ganglions inguinaux et axillaires un peu hypertrophiés, durs et non douloureux.

La rate est tuméfiée : on la perçoit très facilement au palper pendant l'inspiration, dépassant le rebord inférieur des fausses côtes. L'examen des poumons, du cœur, du foie, du système nerveux ne révèle aucun symptôme particulier.

Les urines sont normales. Un ensemencement du sang reste négatif. Il n'existe ni anémie, ni hypoleucocytose, ni modification de la formule leucocytaire. Par la suite on a observé une chute de la température, qui, s'abaissant dès le lendemain, atteint définitivement 37° le quatorzième jour.

L'exanthème a pâli graduellement et a disparu complètement le 18 juin. La guérison est survenue sans incidents.

La réaction de Weill-Félix n'a pu être pratiquée.

Deuxième Observation

Voici un deuxième cas de F.B. observé à Paris en septembre 1938, par M. le Professeur Lemierre.

M. X..., âgé de 30 ans, habituellement bien portant, se trouvait en villégiature aux Iles d'Hyères. Pendant son séjour, il faisait des pansements à une personne atteinte de furonculose. Il a alors présenté au niveau de l'épaule droite, en arrière, dans la région du trapèze, une petite plaie noirâtre. M. X... a cru qu'il s'agissait chez lui aussi d'un furoncle banal.

Le vendredi 2 septembre 1938, M. X... revient à Paris en conduisant lui-même sa voiture. Pendant tout le voyage, il se plaint de très vive céphalée et d'une douleur intense dans la nuque. Cette douleur est si intense que Mme X... doit soutenir la tête de son mari pendant qu'il conduit. Arrivé le soir même à Paris, il se couche immédiatement, se sentant fiévreux. Le lendemain 3 septembre, la température monte graduellement et elle atteint 40° le 4 septembre dans la soirée.

Le 5 septembre, la température est à 39,2 le matin, à 40,2 le soir. Le médecin traitant observe alors l'apparition d'une éruption généralisée. Il porte le diagnostic de septicémie à staphylocoques.

Le Professeur Lemierre est appelé d'urgence en consultation.

Il voit le malade le 5 septembre et se trouve en présence d'un homme jeune, au faciès vultueux, parfaitement lucide, nullement abattu mais se plaignant de très vives douleurs au niveau des membres. Ces douleurs sont aussi bien articulaires que musculaires. La pression des muscles du mollet provoque une dou-

leur vive. Les mouvements sont très douloureux, il n'existe cependant aucun signe extérieur au niveau des articulations.

La température est à 40°. Le pouls bat à 100 à la minute.

A l'inspection, on note sur le tronc et les membres et particulièrement sur les paumes et les plantes, une éruption très diffuse. L'éruption est plus discrète à la face et surtout intense au niveau des membres. Elle est formée de petits éléments maculeux, arrondis, ne dépassant pas un demi-centimètre de diamètres, quelques-uns parmi eux sont un peu surélevés. Ces éléments sont séparés par de la peau saine, leur couleur varie du rose pâle à la figure au rouge foncé aux membres inférieurs. Les plus foncés, d'aspect nettement purpurique, siègent aux membres inférieurs, ils ne s'effacent pas à la pression.

On note en outre au niveau de l'épaule droite, dans la région du trapèze, une tache noire d'un demi-centimètre de diamètre environ. C'est cette tache noire qui avait été prise par le malade pour un furoncle. La palpation révèle des petites adénopathies sus-claviculaires et cervicales droites, indolores. Il n'y a pas d'énanthème. L'examen somatique est négatif par ailleurs. La tension artérielle est normale. Les urines abondantes (deux litres) ne renferment ni sucre, ni albumine, ni urobiline.

L'interrogatoire apprend alors que le malade était aux Iles d'Hyères entouré de chiens et que ces chiens étaient couverts de tiques.

En présence de ces données étiologiques d'une part, et du tableau clinique d'autre part, M. le Professeur Lemierre porte le diagnostic de Fièvre boutonneuse méditerranéenne.

L'évolution de la maladie a été celle d'une F.B. typique.

Du 6 au 8 septembre 1938, la température a persisté aux environs de 40°, présentant toutefois des rémissions matinales à 39. Malgré cette température élevée, le malade dormait bien et mangeait d'assez bon appétit ; les douleurs ont diminué d'intensité. La courbe d'urines varie entre 1.250 cc. et 2 litres. La tension artérielle à 15-9 le 7 septembre s'est abaissée un peu les jours suivants pour se fixer bientôt à 12-7. La température tombe à 38 le 9 septembre et après quelques clochers à 40, elle descend en lysis pour atteindre définitivement 37 le 17 septembre. Pendant cette période, le pouls oscillait entre 80 et 100 battements.

Le 15 septembre 1939, le malade se lève pour la première fois, sa convalescence n'a été troublée par aucun incident.

Une réaction de Weil-Félix pratiquée pendant la convalescence par M. Reilly s'est montrée positive au 1/500 ; elle confirmait ainsi le diagnostic clinique.

Voilà donc l'histoire de ces deux cas de F.B.M. observés à Paris.

Le tableau clinique, les notions étiologiques, le laboratoire enfin, ont permis un diagnostic certain.

Ce qui rend ces observations intéressantes, c'est le fait que l'on a pu observer à Paris des F.B. aussi typiques. Nous voulons insister dès maintenant sur cette particularité qui prouve que, si la F.B. est, au point de vue étiologique, une affection méditerranéenne, elle peut être, au point de vue clinique, une affection que l'on peut rencontrer partout en France.

ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA F.B.

Nous nous proposons de donner tout d'abord une étude générale des signes cliniques pour traiter ensuite, dans un chapitre spécial, le germe pathogène, l'agent transmetteur et toute l'expérimentation s'y rapportant d'une part, et la répartition géographique de la maladie, d'autre part.

ETUDE CLINIQUE

L'affection débute donc avec la piquûre de l'homme par la tique infectée. Cette piquûre siège le plus souvent sur les régions découvertes. Elle apparaît sous la forme d'une escarre brun noirâtre, large de 4 à 10 mm. et plus. Elle a été appelée « tache noire » par Pieri et Brugeas. Cette trace de la piquûre est d'une extrême importance pour le diagnostic, aussi faut-il la chercher avec beaucoup de soin dans les replis cutanés, mais aussi dans les poils du pubis, dans les poils des aisselles et même dans le sillon rétroauriculaire et dans le conduit auditif externe. La petite lésion cutanée est presque constamment accompagnée d'adénopathies satellites. Les ganglions sont tuméfiés mais le plus souvent peu douloureux.

Il existe cependant un autre mode d'inoculation : l'inoculation oculaire. Il s'agit le plus souvent de

malades qui, ayant écrasé une tique infectée sur le dos d'un chien, se sont frotté les yeux et ont ainsi provoqué l'inoculation conjonctivale. La conjonctivite, souvent unilatérale, qui en résulte, est une véritable lésion spécifique (Blanc, Caminopetros).

Rarement un fragment de tique projeté à l'œil a pu produire une F.B. Chiaverini signale dans sa thèse un cas unique de chancre d'inoculation sur le rebord palpébral, siège intermédiaire entre une lésion cutanée et une lésion conjonctivale.

* * *

Après une période d'incubation silencieuse, la maladie apparente débute brusquement soit par une ascension thermique immédiate à 40°, soit par une élévation graduelle pour atteindre 40° le troisième jour seulement. Le pouls bat aux environs de 100. Souvent l'élévation thermique s'accompagne de frissons, les vomissements sont fréquemment observés.

Phase prééruptive. — Dans cette phase prééruptive, le malade se plaint de vive céphalée, de myalgies, arthralgies et d'ostéoalgies sans que l'on note cependant des signes de tuméfaction ou de rougeur au niveau des articulations.

L'examen de la gorge montre souvent de l'énanthème. La gorge est uniformément rouge. Le malade accuse une dysphagie nette, douloureuse. Les amygdales sont tuméfiées. La langue est humide ou

sèche. On note enfin souvent une hyperémie conjonctivale et cela même si, — c'est de loin le cas le plus fréquent — l'inoculation a été cutanée.

La fièvre présente parfois des rémissions faibles le matin. La lucidité des malades est parfaite, il n'existe pas de tuphos.

Phase éruptive. — La période éruptive commence entre le deuxième et le cinquième jour qui suit le début de la fièvre.

L'exanthème apparaît tout d'abord au tronc et aux membres pour s'étendre en quarante-huit heures à tout le tégument. Discrète à la face, cette éruption prédomine au niveau des membres. Elle atteint toujours les paumes et les plantes. Elle y est souvent particulièrement intense. L'exanthème est formé de macules arrondies ou ovalaires parfois un peu surélevées, toujours séparées par des intervalles de peau saine. Ces macules sont de couleur rose, puis rouge, et enfin lie de vin. Dans certains cas les éléments peuvent ressembler à ceux de la rougeole. Aux membres inférieurs ils présentent parfois un caractère purpurique et ne s'effacent pas à la pression. L'éruption apparaît par poussées et on observe ainsi des éléments d'âge différent.

La description de Conor et Hayat donnait tous les caractères essentiels de cette éruption. Nous croyons intéressant de la reproduire.

« Ce n'est pas une papule, ni une macule, ni une tache lenticulaire, ni une nodosité, appelons-

« la « un bouton », ces boutons ne sont pas pruri-
« gineux, ni douloureux à la pression. Ils apparais-
« sent par poussées successives, non précédés de
« rash, d'abord sur le ventre, en nombre discret,
« une vingtaine, mais le lendemain ou le jour même
« on en voit quelques-uns à la figure, beaucoup plus
« au dos et surtout aux membres inférieurs et supé-
« rieurs où leur profusion, chez quelques malades,
« attire fortement l'attention. Chose remarquable,
« l'éruption gagne chez tous les malades la paume
« des mains et la plante des pieds. »

L'énanthème persiste pendant la période érup-
tive. Le pharynx reste rouge. On trouve parfois quel-
ques macules sur le palais qui peuvent se transfor-
mer, rarement il est vrai, en de véritables ulcéra-
tions.

La rate est souvent palpable, le foie légèrement
augmenté de volume. L'apparition de subictère n'est
pas rare. L'examen des poumons révèle dans certains
cas une bronchite légère. Les arthralgies ont le plus
souvent disparu à ce stade de la maladie.

L'éruption sortie, on note parfois un abaisse-
ment passager de la température, qui persiste cepen-
dant pendant quelques jours encore aux alentours
de 40.

Quelle que soit l'intensité de l'éruption et l'élé-
vation de la température, il n'y a dans les formes
habituelles ni stupeur, ni abattement; le malade resie
parfaitement lucide.

Période de défervescence. — La phase éruptive dure de cinq à sept jours, puis survient la période de défervescence. La température, jusque-là entre 39 et 40, descend en lysis pour atteindre 37 entre le douzième et le quinzième jour suivant le début de la fièvre.

L'éruption pâlit, progressivement, cependant, même après la guérison, il persiste parfois pendant des semaines des macules très légèrement roses, réapparaissant particulièrement nettes à l'occasion d'un bain chaud. Les éléments de caractère purpurique surtout restent longtemps visibles.

Les escarres des piqûres d'inoculation se détachent en général entre le sixième et le dixième jour, laissant une ulcération superficielle qui se transforme en une cicatrice rougeâtre d'abord, puis blanche. Les douleurs ont complètement disparu. On note une crise polyurique. Le malade est guéri vers le vingtième jour environ. L'asthénie seule persiste pendant quelques jours encore.

Telle est dans ces caractères essentiels la forme commune habituelle de la F.B.M. Il existe cependant de nombreuses formes cliniques, que nous allons rapidement passer en revue.

FORMES CLINIQUES

Suivant la durée, on a décrit des formes écourtées, mais aussi des formes prolongées avec température élevée pendant un mois. On a observé suivant

les symptômes tantôt une forme sans tache noire, tous les autres signes étant présents, tantôt une forme avec tache noire sans exanthème, mais avec fièvre et arthralgies. D'autres cas dans le voisinage, typiques ceux-là, rendaient le diagnostic facile. Notons encore une forme pseudo-typhique, ne présentant cependant pas de tufhos véritable. Les signes généraux sont graves, on observe du délire, l'éruption est purpurique.

On a décrit une F.B. à forme purpurique où l'éruption présente un caractère pétéchiol. Cette forme peut poser le problème du diagnostic différentiel avec les syndromes hémorragiques. Il existe enfin une forme avec paralysies ; ces paralysies rétrocedent toujours.

Suivant l'intensité, on cite des formes bénignes, qui se voient chez les enfants surtout, mais il existe des formes graves ataxo-adyamiques, avec stupeur, oligurie, azotémie élevée, évoluant parfois vers la mort en six à neuf jours.

Nous voulons considérer à part, deux formes particulièrement intéressantes : les formes nerveuses et les formes inapparentes.

Les formes nerveuses ont été récemment étudiées par Augier, Cossa et Durandy. Rapportant cinq observations de F.B.M. dont une mortelle et quatre moyennes et légères, Augier et Durandy insistent sur les phénomènes suivants : tout d'abord, la raideur. C'est une raideur généralisée avec faciès figé dans certains cas, une raideur de la nuque isolée, dans

d'autres. Il existe enfin une raideur des membres, raideur plastique, cireuse avec exagération des réflexes de posture du biceps et du jambier antérieur, phénomène de la roue dentée à la flexion de l'avant-bras.

L'hyperacousie accompagne parfois ces phénomènes de raideur.

Les mêmes auteurs ont observé chez certains malades des manifestations cloniques, et un malade d'Augier et Durandy a présenté, en même temps qu'une rigidité des membres supérieurs, un signe de Babinski et une exagération des réflexes au membre inférieur droit.

Se basant sur ces observations, Augier et Durandy émettent l'hypothèse d'une atteinte habituelle des centres nerveux dans la F.B. Cette localisation expliquerait la céphalée, l'insomnie et les phénomènes douloureux du début de la maladie. Tous ces signes traduiraient en effet une atteinte du relais thalamique de la sensibilité.

La modification du tonus musculaire, l'exagération des réflexes de posture, avec raideur comparable à celle observée dans la maladie de Parkinson, orientent d'autre part vers une atteinte des noyaux gris centraux. On serait donc en présence d'une rigidité pallidale.

Augier et Durandy estiment que les phénomènes nerveux font partie de la symptomatologie

habituelle de la F.B., mais comme ils sont précoces et le plus souvent transitoires, ces signes échappent à l'observateur non averti.

Ils citent deux faits expérimentaux à l'appui de leur thèse :

1° L'inoculation du liquide céphalo-rachidien d'un malade au cobaye, donne à l'animal une orchite.

2° La présence du virus boutonneux dans le cerveau a été démontrée par Troisier et Cattani.

Nous reviendrons sur ce problème dans l'étude du virus boutonneux.

Considérons enfin *les formes inapparentes*.

Troisier et Cattani ont étudié la F.B.M. sous cet aspect clinique très particulier et très intéressant. Nous reviendrons plus loin sur leurs expériences. Disons seulement ici qu'ils ont montré : que si on inocule le *Rhipicephalus* à l'homme, le sang de l'homme présente, après quelque temps (quinze jours environ), une réaction de Weil-Félix positive, sans que l'homme ait présenté des signes cliniques de F.B. Le sang de cet homme donne à l'animal une F.B. assez typique. Les auteurs prouvent ainsi que l'homme peut présenter une forme inapparente de F.B. Des expériences sur le cobaye et le spermophile ont donné les mêmes résultats. L'existence des formes inapparentes de F.B. est donc certaine.

COMPLICATIONS

Les complications sont rares dans la F.B.M.

Citons d'abord les complications cardio-vasculaires. On a pu observer des myocardites avec défaillance cardiaque, des congestions pulmonaires, des phlébites des membres inférieurs.

On a décrit des hémorragies intestinales, rares il est vrai, mais souvent sérieuses. On observe alors de l'hypothermie, des matières franchement sanglantes, des signes généraux graves. Elles surviennent soit précocement pendant la période fébrile, soit tardivement à la fin de la période éruptive ou pendant la convalescence. On a rapporté un cas d'hémorragie intestinale au dix-huitième jour après l'apyrexie.

D'autres complications ont été décrites.

D'Oelsnitz a observé une pharyngite ulcéreuse ayant évolué vers la gangrène et terminée par la mort.

Augier et Durandy ont rapporté un cas avec prédominance des phénomènes nerveux, azotémie élevée et respiration de Cheyne-Stokes.

Citons enfin les complications oculaires, qui sont souvent symptômes de la maladie en même temps que complications. Elles ont été décrites tout d'abord par Aubaret, puis par Audibert et Battaglini. Andréoli et Charlet les divisent en :

Conjonctivites d'inoculation, très légères, sans atteinte cornéenne et guéries en une semaine environ ;

Conjonctivite de la période d'état, due probablement à des éléments éruptifs siégeant sur la conjonctive, et d'un pronostic généralement bénin ;

Enfin, troubles oculaires survenant dans la convalescence pouvant donner des iritis.

Chiaverini, dans sa thèse consacrée aux signes et complications oculaires de la F.B., insiste, en résumant d'autres travaux, sur les névrites optiques, les neuro-rétinites, parfois sérieuses, mais le plus souvent peu intenses et en tout cas fort rares.

En terminant ce tableau clinique de la F.B., nous noterons que le pronostic de cette affection est en général bénin. La mortalité est de 2 % environ.

La F.B. ne donne pas de rechutes, elle confère l'immunité.

NOTIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Avant d'aborder le diagnostic, examinons rapidement les données anatomo-pathologiques.

Boinet, Dunan, Piéri, Mosinger ont particulièrement étudié cette question.

L'escarre (tache noire) ne présente que des lésions nécrotiques banales. La papule est plus intéressante :

D. et J. Olmer, Caudière, signalent une péri-vascularite avec vaso-dilatation intense ;

Durand, Kuczinski, Hohenadel notent l'endo-vascularite.

Violle et Piéri d'une part, et Piéri et Mosinger d'autre part insistent sur la pan-vascularite avec atteinte globale du système réticulo-endothélial et réaction épithéliale. Ils signalent ainsi l'endo-vascularite exanthématique, thrombosante ou encore thrombosante et suppurée dans les artérioles seules, la méso-vascularite des artérioles et veinules et enfin l'adventicite vasculaire des capillaires.

Passant de l'anatomie à la clinique, ces mêmes auteurs établissent que la lésion est une congestion pure pendant quarante-huit heures l'érythème cède sous la pression. Dans une deuxième phase la papule est purpurique, il y a eu rupture de la paroi vasculaire.

Piéri et Mosinger notent ensuite une réticulo-endothéliite péripileuse, périglandulaire, périnerveuse et des lésions épithéliales.

En concluant, ils mettent en relief l'allure nodulaire des lésions.

Ils décrivent :

- 1° le nodule boutonneux vasculo-périvasculaire,
- 2° le nodule pérисудорипаре, épithélial,
- 3° le nodule péripileux et pérисébacé, réticulo-endothélial.

Etudiant l'anatomie pathologique des autres fièvres exanthématiques, Violle et Piéri montrent que toutes ces lésions se rapprochent de celles observées dans le typhus exanthématique par Fraenckel, Wolbach, Todd, Palfrey.

DIAGNOSTIC DE LA F.B.

Le diagnostic positif est le plus souvent facile là où la maladie est endémique. La clinique suffit alors pour porter le diagnostic.

Olmer exige, pour porter un diagnostic certain : l'éruption, la tache noire, une courbe de température caractéristique et l'absence de poux chez le malade pour éliminer le typhus exanthématique.

Mais l'étude des formes cliniques et la découverte des formes inapparentes montrent que l'on peut être en présence d'une F.B.M. authentique malgré l'absence de l'un ou l'autre ou même de tous les signes cliniques. Il nous semble important d'insister sur ces difficultés du diagnostic et ceci surtout dans les cas observés loin de la Méditerranée. En effet, pour peu que l'on soit en présence d'une forme clinique un peu atypique, seule une enquête étiologique très poussée permettra d'établir le diagnostic de F.B.M.

On pourra alors avoir recours à la réaction d'agglutination au *Proteus* X 19, réaction de Weil-Félix.

En étudiant le typhus exanthématique, Weil et

Félix ont isolé le *Proteus* X 19 qu'ils considéraient comme le germe pathogène de cette maladie. Ils ont montré que le sérum de malade atteint de typhus exanthématique agglutine le *Proteus* X 19.

D'autres auteurs ont montré plus tard que cette réaction n'était pas spécifique mais qu'elle pouvait servir d'adjuvant pour le diagnostic du typhus exanthématique.

D. et J. Olmer montrent que la réaction de Weil-Félix est souvent positive dans la F.B., mais comme la réaction n'est point spécifique, son appui ne peut être que faible quand il s'agit de confirmer un diagnostic douteux. Cependant on conçoit son importance dans les formes atypiques et en particulier dans les formes inapparentes, surtout si le sang de ces malades est virulent pour les animaux de laboratoire.

La réaction de Weil-Félix est négative pendant la période fébrile de la F.B.M. Elle est positive avec un taux d'agglutination variant de 1/50 à 1/3200 pendant la convalescence.

Signalons enfin l'intradermoréaction de Caminopetros et Contos. Ces deux auteurs se servent de *Rickettsia* chauffées comme antigène pour une intradermoréaction. La réaction est tardive, atténuée chez les malades et les convalescents de F.B. Elle est au contraire précoce, intense en moins d'une heure, s'accroissant les jours suivants chez les sujets sains ou atteints d'autres affections. L'intradermoréaction pourra permettre le diagnostic dans les cas douteux.

Le Diagnostic différentiel est le plus souvent facilité par une enquête étiologique précise.

Il se pose tout d'abord avec cette autre fièvre exanthématique méditerranéenne qu'est le typhus murin.

Nombreux sont en effet les caractères communs des deux affections.

Toutes les deux présentent une éruption à petits éléments maculeux atteignant les paumes des mains et les plantes des pieds. Toutes les deux sont dues à des *Rickettsia* et présentent une séro-agglutination au *Proteus* X 19. Enfin on observe les mêmes lésions d'endo-vascularite et d'atteinte réticulo-endothéliale dans les deux maladies.

Mais le typhus murin est transmis par la puce du rat (*xenopsylla cheopis*). C'est une affection sporadique que nous trouverons là où vivent des rats : sur les bateaux, dans les ports. Les malades sont souvent des marins.

La fièvre boutonneuse au contraire se voit surtout chez les ruraux et nous trouverons au voisinage des malades des chiens couverts de tiques. La réaction de Weil-Félix, positive souvent pendant la maladie même dans le typhus murin, ne l'est jamais dans la F.B.

Olmer croyait que l'inoculation de sang dans le péritoine du cobaye donnait avec le sang d'un malade atteint de typhus murin une périorchite avec vaginalite constante et une réaction entièrement négative avec le sang d'un malade atteint de F.B. Il considérait

cette réaction comme un moyen important pour distinguer le typhus murin et la F.B.

Des études récentes (Blanc, Caminopetros, Troisier, Cattan) ont cependant montré que le sang de malade atteint de F.B. peut, dans certains cas, donner une orchite avec vaginalite, comme dans le typhus murin.

Le diagnostic différentiel est en fait, parfois très délicat.

Nous ne ferons que citer le diagnostic avec la dengue, diagnostic à discuter en période d'épidémies. L'exanthème très accentué, morbilliforme ou scarlatiniforme, l'évolution plus courte avec une rémission de la fièvre dès le troisième jour, permettent le plus souvent le diagnostic.

La F.B. a pu simuler une variole, mais le rash variolique est plus rouge et les conditions étiologiques rendent, en général, le diagnostic facile.

L'éruption de la F.B. peut avoir un caractère morbilliforme, mais l'interrogatoire et la clinique permettent le plus souvent le diagnostic, difficile seulement dans les formes atypiques de la rougeole.

Dans certains cas, une F.B. a pu faire croire à une fièvre typhoïde ou paratyphoïde. L'examen du sang tranche là le diagnostic.

Par son éruption, la F.B. peut simuler un typhus exanthématique, mais cette affection présente le plus souvent des caractères cliniques bien différents. Une éruption qui respecte les paumes des mains et les plantes des pieds, la présence presque

constante d'un état de stupeur, de tупhos, l'évolution enfin, distinguent cette affection de la F.B. Les notions épidémiologiques et surtout la présence des poux permettront, le plus souvent, d'établir un diagnostic certain.

Citons enfin, pour terminer, la maladie de Brill.

Conor et Hayat signalent déjà en 1910 les caractères communs que présentent la F.B. et cette affection observée aux Etats-Unis. On a pu croire, en 1910, qu'il s'agissait de la même maladie. Conor et Hayat estiment cependant que la céphalée très violente, la prostration très marquée, la splénomégalie, une éruption tardive permettent de distinguer cette maladie de la F.B.M. en dehors de toute question étiologique et géographique.

En résumé, le diagnostic différentiel de la F.B. ne présente que rarement des difficultés. Elles surgissent surtout dans les cas où l'enquête étiologique s'avère difficile ou impossible.

LE TRAITEMENT DE LA F.B.

Nous serons très bref sur le traitement de la F.B. car dans la plupart des cas, il sera purement symptomatique.

On cherchera surtout à prévenir la maladie en surveillant les chiens, qui attirent les tiques infectées. L'animal sera soumis à des frictions fréquentes au crésyl, à la térébenthine. On a proposé des bains arsénicaux.

On lavera les murs des habitations avec du lait de chaux pour détruire les tiques, on emploiera le gaz-oil.

Citons enfin les tentatives que l'on a faites pour lutter contre la tique en se servant d'*Ixodiphagus caucurtei*, petit hyménoptère qui est un sur-parasite de la tique.

Pour protéger les travailleurs agricoles contre les piqûres on a conseillé les frictions à l'Eucalyptol.

Le traitement de l'affection même est purement symptomatique. Surveillance, repos, régime lacté, analgésiques contre céphalée et arthralgies suffisent le plus souvent.

Dans les formes à prédominance nerveuse, on a conseillé l'emploi du gardénal et d'autres barbituriques.

Notons enfin les essais de *sérothérapie*.

Déjà en 1910, Nicolle et Conseil montrent le pouvoir virulicide du sérum de malade ou de convalescent chez le singe. Plus tard, Caminopetros et Contos observent la neutralisation du virus par le sérum de malade ou de convalescent.

Balthazard montre en 1936 que l'inoculation du virus dans la peau donne une réaction locale et intra-dermique en moins de quarante-huit heures. Cette réaction s'étend rapidement et présente une tendance escarriante. La température est élevée. On se trouve en présence d'une véritable maladie générale. La réaction locale est éteinte par l'injection d'un mélange de virus et de bile.

Balthazard inocule au cobaye d'un côté : du virus pur, de l'autre côté : un mélange de virus et de sérum à étudier. Il obtient ainsi un sérotest, montrant le pouvoir de neutralisation du sérum étudié. Il a ainsi révélé :

- 1° La présence des anticorps dès l'incubation.
- 2° Que le maximum d'anticorps se trouve dans le sang au début de la défervescence.
- 3° Que les anticorps manquent dans les cas mortels.
- 4° Qu'ils existent dans les formes inapparentes et enfin
- 5° Que les anticorps persistent très longtemps après la fin de la maladie.

Caminopetros, Contos et leurs collaborateurs ont proposé en 1935 du sérum de cheval, inoculé avec des tiques, pour des buts thérapeutiques. Ils emploient ce sérum en injection intraveineuse à la dose de 1 cc.

Plazy, Olmer, Germain, Paillas, conseillent l'hémothérapie. Ils injectent à trois reprises 20 cc. de sang de convalescent de F.B. Ces injections seraient sans risques.

Il est évident que l'on aura recours à la séro et à l'hémothérapie dans les formes graves seulement.

ÉTIOLOGIE

Après un très court aperçu des conditions étiologiques générales, nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre le virus, l'agent transmetteur et les conditions de transmission de la maladie d'une part, les conditions d'expansion géographique, d'autre part.

La F.B. s'observe indifféremment dans les deux sexes. Il semble que les individus ayant passé la quarantaine soient plus sensibles.

Elle se voit de fin avril à début novembre surtout, car pendant cette période les chiens sont parasités par les tiques.

La maladie survient dans des foyers limités où on note toujours la présence de chiens. Elle peut frapper plusieurs personnes en même temps, mais elle peut aussi réapparaître au même foyer les années suivantes.

Nous avons vu que la F.B. est transmise par la piqure de la tique du chien : *Rhipicephalus sanguineus*.

D. et J. Olmer avaient soupçonné déjà en 1923 cet acarien d'être l'agent transmetteur.

Godlewski rapportait en 1928 une observation du Docteur Charlet d'Avignon. Il signale que la ma-

lade retirait une tique de l'endroit où est apparue plus tard la tache noire.

Raybaud, Piéri, Thiodet, Olmer, Dunan, cherchent à établir dans leurs travaux le rôle de la tique.

P. Durand et Conseil montrent en mai 1930 que l'inoculation de tiques lavées, broyées, émulsionnées dans de l'eau salée donne à l'homme une F.B. typique.

Brumpt obtient le même résultat en novembre 1930.

Rhipicephalus sanguineus (Latreille 1804) :

appartient à l'ordre des Acariens,
à la famille des Ixodidés,
à la sous-famille des Ixodines (tiques).

Cet Acarien brun vit surtout sur le chien, mais aussi sur 33 autres mammifères y compris l'homme, pendant toute l'année dans la région tropicale, de fin avril à début novembre dans les régions plus tempérées.

La femelle donne à chaque ponte mille à trois mille œufs, puis elle meurt. Après trois semaines, l'éclosion a lieu donnant des larves hexapodes qui se fixent après quatre à cinq jours sur l'animal hôte. Elles y restent pendant six jours, puis elles tombent à terre ; elles donnent des nymphes octopodes, qui à leur tour donneront des adultes.

Les larves et les nymphes peuvent vivre trois à quatre mois ; les adultes jusqu'à un an. Les chiens

en sont parfois couverts, car *Rhipicephalus sanguineus* abonde au cours de l'été dans les fermes et les habitations.

Il est particulièrement intéressant de noter que la tique est porteuse de virus pendant toute son existence. Elle l'est même en hiver où elle ne se nourrit pas sur les animaux, mais vit cachée dans les interstices des murs et sous les pierres (Joyeux, Pieri, Brumpt). Cependant le virus est peut-être affaibli pendant l'hiver. En effet, les auteurs qui se servaient de tiques recueillies pendant l'hiver pour pratiquer des inoculations n'ont obtenu qu'un succès sur deux inoculations, malgré un nombre considérable de tiques employées. L'éruption est apparue après une incubation de dix jours, bien plus longue qu'habituellement.

Problème du Réservoir du Virus

Porteuse de virus pendant toute son existence, la tique transmet le virus à ses œufs, ses larves, ses nymphes et ainsi aux nouveaux adultes (Blanc, Caminopetros). Brumpt a montré le même fait avec des nymphes capturées en hiver.

La tique est donc en même temps agent transmetteur et réservoir de virus.

L'hôte habituel de *Rhipicephalus sanguineus* est le chien. On s'est donc posé la question, si le chien adulte était réservoir de virus ? Or, l'inocula-

tion des chiens adultes s'est toujours avérée impossible sur le littoral méditerranéen (Durand). Le chien adulte est immunisé, il ne peut donc être réservoir de virus. Le jeune chien à la mamelle, au contraire, peut contracter la maladie comme l'a montré Durand en 1932. Le jeune chien présente une forme inapparente et écourtée de la maladie. Une fois piqué et durant toute sa maladie, il peut donc jouer le rôle de réservoir de virus et le transmettre à la tique saine, non infectée. L'immunité des chiens est une immunité acquise. Les chiens vivant dans des régions où n'existent pas de tiques infectées sont inoculables. Le chien peut être réservoir de virus sauf s'il a été immunisé auparavant.

Recherchant d'autres réservoirs de virus, on a étudié différents animaux, sensibles à l'inoculation et donc capables de transmettre le virus à l'hôte intermédiaire qu'est la tique.

Le groupe des rongeurs a été particulièrement étudié avec : le lapin, le cobaye, le rat blanc, la gerbille, le spermophile, petit rongeur de Macédoine.

Le lapin est inoculable : en effet, Joyeux et Pieri ont inoculé des tiques broyées à des lapins domestiques. Les lapins présentent des poussées fébriles et leur cerveau inoculé à l'homme produit chez celui-ci une F.B.

La souris blanche est inoculable.

Le Spermophile de Macédoine est inoculable.

Blanc et Caminopetros ont montré que son sang, ses viscères, son cerveau deviennent virulents.

Durand et Laigret obtiennent le même résultat chez le rat blanc et la gerbille, rongeur de l'Afrique du Nord.

Le Cobaye est sensible à une inoculation, au niveau du péritoine, d'une émulsion de tiques broyées. Il présente une maladie fébrile avec péri-orchite (Caminopetros). J. Troisier et Cattan obtiennent un résultat semblable par l'inoculation intracérébrale.

Telles sont les données expérimentales. On ne les a pas encore vérifiées dans la nature.

L'hypothèse, d'après laquelle le jeune chien et le groupe des rongeurs jouent dans la nature le rôle de réservoirs de virus, devient très vraisemblable, si l'on tient compte des faits observés chez le chien et de la grande sensibilité des rongeurs à l'inoculation de tiques infectées.

Nous avons vu que Durand et Conseil ont obtenu les premiers une F.B. expérimentale chez l'homme. Brumpt, D. et J. Olmer, Joyeux, Piéri, Blanc, Caminopetros ont répété la même expérience, obtenant tantôt une F.B. typique, tantôt une réaction atypique avec poussée fébrile plus ou moins prolongée.

La sensibilité humaine et animale étant établie, trois problèmes ont été étudiés :

1° La virulence du sang et du liquide céphalo-rachidien de l'homme atteint de F.B. ;

2° La virulence des tissus nerveux des animaux inoculés ;

3° Le pouvoir pathogène du virus.

1° *La virulence du sang et du L.C.R. de l'homme atteint de F.B.*

Conor et Bruch dans leur observation princeps signalent que l'inoculation du sang n'a pas donné d'éruption chez le chimpanzé et chez *Macacus Rhesus*.

Olmer, Burnet, Durand reprennent en 1928 l'étude de cette question et montrent que les injections intra-péritonéales de sang au Chimpanzé et aux singes inférieurs donnent chez les animaux une maladie fébrile transmissible de singe à singe.

En 1931, Troisier et Cattani étudient les formes inapparentes de la F.B. chez l'homme et la virulence du sang de l'homme malade pour le singe et le cobaye. Ils établissent : que le sang d'un homme, ayant reçu une injection de tiques émulsionnées, donne au singe, une maladie avec fièvre et éruption sur les paupières et les lèvres, au cobaye une simple poussée fébrile.

L'homme n'avait présenté aucun signe clinique de F.B., mais seulement une réaction de Weil-Félix positive. Troisier et Cattani font ainsi la preuve de

l'existence de formes inapparentes de F.B. chez l'homme et de la virulence du sang du malade.

L'animal le plus sensible est le spermophile. Une injection sous-cutanée de 1 à 2 cc. de sang de malade atteint de F.B. donne à l'animal une maladie cliniquement inapparente, mais démontrée par la virulence de son sang, de ses viscères, de son cerveau.

Voulant remplacer la malariathérapie par une autre affection capable de produire le choc pyrétologique, Claude et Coste ont eu recours à la F.B. Nous rapportons leurs observations.

Brumpt ayant reproduit chez un des malades de Claude et Coste l'expérience de Durand et Conseil, ce malade a présenté une F.B. typique. Claude et Coste injectent du sang de ce malade, prélevé en pleine poussée thermique, à trois malades atteints de paralysie générale (injection sous-cutanée de 9 à 20 cc.). Ils réussissent ainsi les premiers à transmettre la F.B. d'homme à homme. En effet, les malades ainsi traités ont présenté après une incubation de 9 à 10 jours, une maladie fébrile d'une durée de 10 jours environ. L'atténuation progressive de la souche a interrompu les essais qui semblaient donner des résultats intéressants. Ces expériences seraient à reprendre car la bénignité, l'absence de contagiosité, la longue durée et le caractère continu du plateau thermique semblent indiquer la F.B. pour ces tentatives (Claude et Coste).

Depuis D. et J. Olmer ont repris cette expérience en montrant que le sang du malade était viru-

lent dès le début de la fièvre et tant qu'elle dure. Les injections intramusculaires ou sous-cutanées et de même la voie intraveineuse (en ajoutant du citrate de soude, Blanc Caminopetros) ont été utilisées.

Restait à montrer la virulence du liquide céphalo-rachidien. Blanc et Caminopetros prouvent que même sans réaction méningée le L.C.R. de l'homme malade est virulent. Il en est de même chez les animaux de laboratoire. La nocivité du L.C.R. est cependant variable. L'inoculation au cobaye pouvant donner suivant les cas aucune réaction, une simple ascension thermique ou au contraire une péri-orchite typique.

2⁶ *La virulence des tissus nerveux des animaux inoculés.*

La virulence du L.C.R. étant établie, on a montré que le virus boutonneux se fixe sur les tissus nerveux. En effet, le cerveau du lapin, du spermophile, du cobaye, du rat blanc, inoculés préalablement avec l'émulsion de tiques broyées, devient virulent. (Joyeux, Pieri, Durand, Laigret, Troisier, Cattani).

Rappelons seulement ici que, Augier et Durandy émettant leur hypothèse de localisation habituelle du virus boutonneux sur les centres nerveux, s'appuient sur la constatation de la virulence du L.C.R. et de celle du cerveau des animaux.

Le virus boutonneux présente une affinité cer-

taine pour les tissus nerveux sans que nous puissions affirmer qu'elle soit exclusive.

3° *Le pouvoir pathogène du virus boutonneux.*

Olmer affirmait en 1929 que l'injection du sang d'un malade atteint de F.B., dans le péritoine du cobaye, restait toujours négative. Il avait pensé que l'on pouvait se servir de cette réaction comme moyen de diagnostic avec le typhus murin. En effet, l'injection du sang d'un malade atteint de typhus murin dans le péritoine du cobaye produit constamment une péri-orchite avec vaginalite.

Cependant Troisier et Cattani ont montré, — nous citons plus haut leurs expériences — que l'inoculation intra-péritonéale peut produire chez le cobaye une élévation thermique très nette.

Caminopetros et Contos au Pirée, Sampietro à Rome, montrent enfin que l'inoculation intra-péritonéale peut donner une élévation thermique avec péri-orchite importante. Ces expériences ont été répétées avec des résultats variables : tantôt aucune réaction, tantôt de la fièvre, tantôt fièvre et péri-orchite.

On a ainsi émis l'hypothèse que la virulence du germe pathogène présenterait des variations suivant les cas cliniques mais peut-être aussi suivant le lieu d'observation.

La variabilité du virus a été mise en évidence par d'autres expériences encore. Nous avons déjà

parlé des observations de Claude et Coste qui notaient une atténuation très nette de la virulence par le passage du virus d'homme à homme. On a montré qu'au cours des passages d'homme à homme l'incubation augmente, l'exanthème devient plus discret, puis manque, la température est moins élevée, enfin on arrive à un stade où la virulence est nulle.

Citons aussi l'expérience de Cambiesco. Cet auteur prélève du sang chez deux malades atteints de F.B. et injecte le mélange à neuf malades atteints de paralysie générale. Il obtient ainsi une fièvre boutonneuse très intense et le sang des patients ainsi traités est extrêmement virulent pour les animaux de laboratoire.

L'expérimentation a montré que le passage du virus d'un spermophile à l'autre n'atténue pas sa virulence, aussi s'en sert-on pour conserver le virus au laboratoire. Le virus du sang du spermophile est plus actif que celui du sang humain ; autre preuve de la variabilité du virus boutonneux.

En résumé, les réactions variables obtenues chez le cobaye par inoculation intra-péritonéale, l'atténuation du virus au cours des passages d'homme à homme, l'augmentation de la virulence par le mélange de sangs peu virulents séparément, montrent que la virulence du virus boutonneux n'est point constante mais essentiellement variable.

Nous venons de passer en revue les données naturelles et expérimentales de la transmission du virus boutonneux. Nous avons vu que l'agent transmetteur, l'hôte intermédiaire, est : la tique du chien — *Rhipicephalus sanguineus*.

Il nous reste à étudier : *la nature du virus*.

Le virus de la F.B. est une *Rickettsia*. Elle a été découverte en 1932 par Caminopetros dans les cellules endothéliales de la vaginale de cobaye inoculé avec *Rhipicephalus sanguineus* et présentant une péri-orchite.

Brumpt l'a observée dans les tissus de *Rhipicephalus sanguineus*. Il lui a donné le nom de : *Rickettsia Conori*.

P. Durand l'a mise en évidence sur les coupes de macules cutanées humaines.

Rickettsia Conori : est un germe de $0\ \mu\ 3$ à $0\ \mu\ 4$ de largeur, de $1\ \mu$ à $1\ \mu\ 75$ de longueur. Elle ne prend pas le Gram, mais colorée par la méthode de Giemsa, elle apparaît sur les préparations toujours sous la forme ovoïde, colorée aux deux pôles, et jamais filamenteuse.

Pathogène pour les hommes et les animaux, ce parasite peut rester vivant chez la tique pendant dix-sept mois et demi (Brumpt). Blanc et Caminopetros montrent l'existence de formes filtrantes qui traversent les bougies L^2 et L^5 .

Nous avons vu que le virus se trouve :

1° Dans le sang de l'homme malade et des animaux inoculés et il s'observe là dans le sérum et dans les globules.

2° Dans le liquide céphalo-rachidien.

3° Dans le cerveau des animaux et probablement dans celui de l'homme atteint de F.B.

En résumant cette première partie de l'étude étiologique, nous dirons :

a) La tique est virulente ; ses œufs, ses larves, ses nymphes sont virulents. Elle est agent transmetteur et par sa virulence héréditaire, réservoir de virus.

Le jeune chien et les rongeurs sont vraisemblablement les réservoirs principaux de virus.

b) Le sang humain est virulent pendant et dès le début de la période fébrile de la F.B. La F.B. présente donc un stade de septicémie.

c) Le liquide céphalo-rachidien est virulent ; le cerveau des animaux inoculés est virulent.

d) Le virus de la F.B. est une Rickettsia.

C'est Rickettsia Conori découverte à peu d'intervalle par Caminopetros et Brumpt.

Dans une deuxième partie de ce chapitre d'étiologie, nous voulons étudier l'expansion géographique de la F.B.

La F.B. a été observée tout d'abord en Tunisie. On a signalé des cas en Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Roumanie, au Maroc, en Algérie, Tripolitaine, Egypte, Syrie.

Nous allons considérer uniquement son extension sur le territoire de la France métropolitaine.

Dans l'introduction à l'étude de la F.B., dans le numéro de janvier 1929 du « Journal Médical Français », Castaigne écrivait :

« Nous savons que les maladies se propagent facilement et que telle affection plus spéciale au jourd'hui au Midi, peut brusquement apparaître dans le Nord. »

Nous croyons que les deux cas de F.B. observés à Paris que nous avons rapportés plus haut, viennent confirmer cette opinion.

En 1929, au Congrès de Médecine de Montpellier, Olmer traçait les frontières des régions atteintes par la F.B. : elles s'étendraient de l'Aude jusqu'à Monaco de l'Ouest à l'Est, et remonteraient au Nord jusqu'à la Durance.

Les départements français atteints furent : les Alpes-Maritimes, le Var, les Bouches-du-Rhône, la Vaucluse, le Gard, l'Aude, l'Hérault.

Campan publie dans sa thèse de très belles cartes sur la répartition géographique de la F.B. Il

ajoute aux départements sus-cités les Pyrénées-Orientales et la Drôme. Il rapporte les sept premiers cas de F.B. observés à Toulouse (Haute-Garonne), où la maladie a été décrite pour la première fois en 1933. Il signale enfin des cas autochtones à Lyon (Rhône) et à Arcachon (Gironde).

Querangal des Essarts et Prade ont rapporté une observation de Brest.

Eschbach rapporte le 24 novembre 1933 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, un cas observé à Bourges (Cher). La maladie avait été contractée sur la Côte d'Azur.

Les cas observés jusqu'ici à Paris sont sans exception des fièvres boutonneuses contractées loin de la capitale. M. le Professeur Lémierre a signalé le premier un cas de F.B. à Paris en 1933. Nous avons rapporté cette observation plus haut.

Grenet, Isaac Georges, Brehier ont signalé deux cas douteux observés à Paris à la Société de Pédiatrie, le 20 janvier 1935.

G. Boudin et P. Rambert ont soigné en août 1936 un jeune homme de seize ans, dans le service de M. Moreau, à Bicêtre. Ce jeune homme revenait de la campagne avignonnaise où il avait été en contact avec des chiens.

Lièvre et Maury ont observé un cas de F.B. dans le service de M. Marquézy, à l'Hôpital Claude-Bernard. Là encore le malade revenait de la Côte d'Azur ; là encore on trouvait des chiens dans son entourage (2 janvier 1937).

En 1937, enfin, M. le Professeur Lemierre a observé, à Paris, un cas déjà guéri. Il s'agissait encore d'une F.B. contractée sur la Côte d'Azur.

Nous venons de passer en revue toute une série de cas de F.B., observés loin de la Méditerranée ; dans leur grande majorité ce sont des cas contractés près de la Méditerranée, les cas décrits comme autochtones sont rares.

Nous croyons cependant — revenant ainsi à la pensée de Charles Nicolle — qu'une adaptation à de nouvelles conditions biologiques, climatiques, et parasitologiques pourra permettre une extension plus considérable encore de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne.

CONCLUSIONS

La Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne appartient au cadre des grandes fièvres éruptives méditerranéennes.

Affection fébrile, non contagieuse, donnant l'immunité, elle est le plus souvent d'un pronostic bénin.

Les signes cliniques de cette maladie sont connus, en ce qui concerne ses formes les plus typiques.

Il nous a paru intéressant d'insister sur les données expérimentales, car si l'on connaît le virus, *Rickettsia Conori*, et l'agent transmetteur, *Rhipicephalus sanguineus*, le problème des réservoirs du virus, capital pour la lutte contre l'affection, n'est pas encore résolu.

Enfin, et nous nous sommes proposés de le montrer par ce travail, la Fièvre Boutonneuse, découverte à Tunis et étudiée surtout sur le Littoral Méditerranéen, peut être observée partout en France.

Les deux observations parisiennes que nous apportons, montrent qu'en notre époque des communications ultra-rapides, la Fièvre Boutonneuse doit être connue du praticien.

Vu : *Le Doyen*,
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président*,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Andreoli, Charlet.* — F.B. et troubles oculaires.
Comptes rendus de l'Académie de Médecine,
6 mars 1934.
- Aubaret, Guillot.* — Névrite optique infectieuse au
cours d'une Fièvre exanthématique du Littoral
Méditerranéen. Société Française d'Ophtalmo-
logie, 1933.
- Augier, Cossa.* — Syndrome d'encéphalite avec rigi-
dité pallidale au cours d'une F.B.M. Bulletins
et Mémoires. Société Médicale des Hôpitaux de
Paris, 10 mars 1935.
- Augier, Durandy.* — F.B. grave avec rigidité palli-
dale et phénomènes douloureux. B. et M., Soc.
Méd. Hôp. Paris, 20 novembre 1936.
- Blanc, Caminopetros.* — Arch. Institut Pasteur Tu-
nis. Tome XX, fasc. 4, mars 1932.
- Boinet, Pieri, Dunan.* — Fièvre exanth. Médit.
Comptes rendus Académie de Médecine, novem-
bre 1925.
- G. Boudin, P. Rambert.* — B. et M., Soc. Méd. Hôp.
Paris, 13 novembre 1936.
Leçons Cliniques professées à l'Hôpital Claude-
Bernard. Masson, Edit., 1935.

- Brumpt.* — Précis de Parasitologie. Masson, Edit., Paris.
- Campan.* — Thèse, Toulouse, 1938.
- Chiaverini.* — Thèse, Marseille, 1938.
- Claude, Coste.* — La Fièvre exanth. provoquée et son utilisation pour la pyrétothérapie. Presse Médicale, 4 février 1931.
- Conor, Bruch.* — Une Fièvre éruptive observée en Tunisie. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Tome III, N° 8, 1910.
- Conor, Hayat.* — Nouveaux faits concernant la F.B. de Tunisie. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Tome III, N° 10, 1910.
- Premier Congrès International d'Hygiène.* — Marseille : 20-25 septembre 1932. Baillères, Edit., 1933.
- Eschbach.* — Un cas de F.B. observé à Bourges. B. et M. de la Société Méd. Hôp. Paris, 24 novembre 1933.
- Journal Médical Français.* — Janvier 1929.
- Joyeux.* — Précis de Médecine Coloniale.
- Joyeux, Pieri.* — Recherches sur l'hibernation du virus de la Fièvre exanth. Académie des Sciences, 16 mars 1931.
- Lemierre, A.* — Un cas de F.B. observé à Paris. B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 janvier 1934.
- Compte rendu Acad. Méd., 6 mars 1934.
- Maladies infectieuses.

Olmer, D. — Fièvre exanth. Méditerranéenne. Marseille Médical, 25 janvier 1930.

— La Fièvre exanth. Méditerranéenne. Compte rendu Acad. Médecine, juillet 1925.

Olmer, D. et J. — La F.B. Masson, Edit., 1933.

Pieri et Brugeas. — Sur un nouveau cas d'exanthème infectieux épidémique. Presse Médicale, 18 novembre 1925.

Pieri. — La Fièvre exanth. du Littoral Méditerranéen. Doin, Edit., 1932.

Pieri et Mosinger. — Etudes Anatomiques sur la maculo-papule boutonneuse. Presse Médicale, 14 septembre 1935.

Troisier et Cattan. — Fièvre Exanthématique inapparente de l'homme, provoquée par *Rhipicéphalus sanguineus*. Sa virulence pour le singe et le cobaye. Acad. des Sciences, 6 juillet 1931.

Vidal, J. — Thèse Montpellier, 1939.

Violle et Pieri. — Les Maladies Méditerranéennes. Vigot, Edit., Paris 1939.

